

Impacto presupuestario del tratamiento en segunda línea de los pacientes con linfoma folicular en recaída o refractario a rituximab, con ⁹⁰Y-ibritumomab tiuxetan en lugar de los tratamientos habituales

Carlos Rubio-Terrés¹, José Gómez Codina², Ana Cristina Cercós², Eva Roma³, Jose Luis Tisaire⁴

¹ Health Value. Madrid

² Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario "La Fe". Valencia

³ Servicio de Farmacia. Hospital Universitario "La Fe". Valencia

⁴ Schering España, S.A. Madrid

Resumen

Objetivo: Estimar el impacto sobre el presupuesto que el Sistema Nacional de Salud (SNS) dedica al tratamiento en segunda línea del linfoma no hodgkiniano folicular (LF) en recaída o refractario a rituximab, en relación con la prescripción de ⁹⁰Y-ibritumomab tiuxetan (YIT) o la de los tratamientos habituales.

Métodos: Se hizo un estudio retrospectivo en una muestra de 14 hospitales españoles sobre los esquemas de tratamiento administrados durante un año, en segunda línea, de los pacientes con LF, con o sin trasplante autólogo de médula ósea (TAMO). Se estimó el coste promedio anual por paciente de los tratamientos administrados en cada hospital y en todos ellos, así como el coste esperado si se hubieran prescrito tratamientos con YIT a los pacientes candidatos según la opinión de los expertos y, en consecuencia, los costes incrementales para cada hospital y para todos ellos. Finalmente, se hizo una extrapolación al conjunto del SNS de los resultados obtenidos en la muestra, considerando el impacto que tendría una sustitución hipotética de parte de los tratamientos actuales por YIT en la segunda línea del LF. Los costes se expresan en euros (€) de 2005.

Resultados: En la muestra de 14 hospitales se trataron durante un año 257 pacientes con LF en segunda línea. El coste promedio anual del tratamiento habitual de un paciente fue de 31.969 €, oscilando entre un mínimo de 16.304 € y un máximo de 45.351 € al año. El coste anual del tratamiento hipotético del 82% de esos pacientes (211) susceptibles de recibir el esquema de YIT, según los expertos, hubiera sido de 16.920 €, con un ahorro promedio por paciente de 15.049 € (entre 3.717 € y 18.251 €). El gasto total anual en los 14 hospitales fue de 7.914.712 €. El tratamiento con YIT, hubiera producido un gasto de 4.200.983 €, con un ahorro para dichos hospitales de 3.713.729 €. Considerando que el número total estimado de pacientes con LF que se tratan en segunda línea cada año en España oscila entre

901 y 1.916 (estimación a partir del Registro Español de Linfomas y de la muestra de 14 hospitales, respectivamente) el ahorro para el conjunto del SNS oscilaría, aproximadamente, entre 16 y 24 millones de euros anuales. Excluyendo los gastos por TAMO del análisis, el ahorro anual para el SNS se estima en unos 2,5 a 3,8 millones de euros al año.

Conclusiones: El tratamiento en segunda línea del LF con ^{90}Y -ibritumomab tiuxetan podría generar unos ahorros anuales considerables para el Sistema Nacional de Salud.

Introducción

El linfoma folicular (LF) es el segundo subtipo de linfoma no hodgkiniano (LNH) más frecuente^[1,2]. Los LF afectan a adultos y ancianos y se dan con mayor frecuencia en los países desarrollados. La mayor parte de los enfermos se diagnostican en estadios avanzados de la enfermedad. Se ven afectados los ganglios linfáticos, el bazo y la médula ósea y, con menor frecuencia, la sangre periférica y los órganos extralinfáticos^[3]. El curso clínico del LF suele ser indolente, aunque es una enfermedad generalmente incurable con los tratamientos disponibles, pudiéndose producir progresión histológica a linfomas de células grandes B^[1,3]. Actualmente, la supervivencia media de los pacientes con LF se estima entre los 8 y los 10 años^[2,4], reduciéndose a unos 4 ó 6 años en los estadios avanzados^[5,6].

Las distintas guías de consenso para el tratamiento del LF recomiendan la administración de un agente alquilante en monoterapia –clorambucilo o ciclofosfamida– o de una combinación de poliquimioterapia –CVP, CHOP o combinaciones con análogos de las purinas–, asociados a rituximab. Cuando fracasa la primera línea no existen recomendaciones estándares, por lo que se suelen emplear esquemas alternativos no usados en primera línea, radioterapia paliativa, rituximab en monoterapia y, en casos seleccionados, estrategias que incluyen altas dosis de quimioterapia con soporte de progenitores hematopoyéticos autólogos^[1,3,7,8].

La radioinmunoterapia con ibritumomab tiuxetan marcado con itrio-90 (^{90}Y -ibritumomab tiuxetan, YIT) es una nueva modalidad de tratamiento de los pacientes adultos con LF de células B CD20+, en recaída o refractario a rituximab^[9].

El GRD 400, que engloba al LF, tiene un coste estimado de unos 10.239 €^[10]. La mayor parte de este coste se debe a los tratamientos farmacológicos, al trasplante autólogo de médula ósea (TAMO) y a las hospitalizaciones^[11,12].

El análisis del impacto presupuestario es un instrumento de especial utilidad para la toma de decisiones del Sistema Nacional de Salud (SNS). El objetivo del presente trabajo fue estimar el impacto sobre el presupuesto que el SNS dedica al tratamiento en segunda línea del linfoma no hodgkiniano folicular (LF) en recaída o refractario a rituximab, en relación con la prescripción de ^{90}Y -ibritumomab tiuxetan (YIT) o la de los tratamientos habitualmente utilizados.

Métodos

Las principales premisas y asunciones adoptadas en el análisis se resumen en la Tabla I. Se hizo un estudio retrospectivo en una muestra de 14 hospitales españoles sobre los esquemas de tratamiento administrados durante un año, con o sin TAMO.

Se incluyeron los costes siguientes: de adquisición de los tratamientos farmacológicos a las dosis y pautas recomendadas en sus fichas técnicas, de la administración de los mismos en el hospital de día del Servicio de Oncología/Hematología y, en su caso, del TAMO. El coste unitario del hospital de día fue de 199,50 € y el coste del TAMO fue de 33.682,79 €, ambos obtenidos de una base de datos de costes sanitarios españoles^[10].

Se recogieron los esquemas administrados en cada uno de los 14 hospitales, durante el horizonte temporal de 1 año. El tratamiento con YIT se admi-

Tabla I. Premisas y asunciones adoptadas en el análisis del impacto presupuestario del tratamiento en segunda línea con ⁹⁰Y-ibritumomab tiuxetan (YIT) del linfoma folicular en recaída o refractario a rituximab

Ítem	Premisas y asunciones adoptadas
Indicación	Segunda línea del LF en recaída o refractario a rituximab
Muestra	14 hospitales españoles Pertencientes a 7 Comunidades Autónomas: Andalucía, Asturias, Cantabria, Cataluña, Madrid, País Vasco y C. Valenciana Población atendida estimada: 5.917.000 habitantes 257 pacientes con LF tratados en segunda línea en un año
Esquemas de tratamiento utilizados en segunda línea con mayor frecuencia ^a	Quimioterapia (sin especificar) + rituximab ± TAMO: 24% R-ESHAP + TAMO: 14% R-CHOP ± TAMO: 11% FMD ± TAMO: 7% No tratamiento: 3%
Pacientes susceptibles de ser tratados con YIT	El 82% de los pacientes tratados (211 pacientes) ^b
Horizonte temporal	1 año de tratamiento, durante el cual se administrarían: 1 dosis de YIT o 4 dosis de rituximab o 6 ciclos de quimioterapia por paciente
Costes considerados	Adquisición de los tratamientos farmacológicos Administración de los mismos en el hospital de día de Oncología (con o sin TAMO)
Superficie corporal media	1,7 m ²
Nº estimado de casos anuales de LF en España	Mínimo: 901 ^c Máximo: 1.916 ^d

FMD = fludarabina, mitoxantrona, dexametasona; **LF** = linfoma folicular; **R-CHOP** = ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina, prednisona, rituximab; **R-ESHAP** = etopósido, metilprednisolona, cisplatino, citarabina, rituximab; **TAMO** = trasplante autólogo de médula ósea; **YIT** = ⁹⁰Y-ibritumomab tiuxetan.

a Porcentaje de pacientes del total de los recogidos retrospectivamente en los 14 hospitales participantes.

b Según la opinión de los clínicos consultados de los citados hospitales.

c Estimación a partir del Registro Español de Linfomas (RELINF) en 81 hospitales españoles.

d Estimación a partir de la población de referencia de los 14 hospitales participantes.

nistra una sola vez, a lo largo de 7 ó 9 días^[9]. El tratamiento de 4 dosis de rituximab se administra en un plazo de 4 semanas^[13]. Respecto a la mono o poliquimioterapia, se consideró la administración de 6 ciclos, por ser el esquema más habitual. Los costes de adquisición de los tratamientos se obtuvieron a partir de los precios de venta del laboratorio (PVL) obtenidos a partir de los precios de venta al público, disponibles en la base de medicamentos del Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos^[14].

En cada hospital, se revisaron las historias clínicas para identificar los tratamientos en segunda línea de los pacientes con LF, que se administraron durante los últimos 12 meses. Por otra parte, se pidió a los expertos clínicos de los centros encuestados que valorasen cuáles de dichos esquemas (con o sin TAMO) serían susceptibles de ser sustituidos por YIT.

De ese modo, se estimó el coste promedio anual por paciente de los tratamientos administrados en

cada hospital y en el conjunto de todos ellos, así como el coste esperado si se hubieran prescrito tratamientos con YIT a los pacientes candidatos según la opinión de los expertos y, en consecuencia, los costes incrementales para cada hospital y para todos ellos. Finalmente, se hizo una extrapolación a todo el SNS de los resultados obtenidos en la muestra, considerando el impacto que tendría una sustitución hipotética de parte de los tratamientos actuales por YIT en la segunda línea del LF. Los costes se expresan en euros (€) de 2005.

Para estimar el número de pacientes con LF que se tratan en segunda línea cada año en España, se consideró en primer lugar la población atendida en los 14 hospitales del estudio (5.917.000 habitantes, aproximadamente) en la que se identificaron 257 casos de LF en segunda línea de tratamiento, a lo largo de 12 meses (Tabla II). Teniendo en cuenta una población española de 44.110.000 habitantes, se esti-

Tabla II. Características de los hospitales participantes

Comunidad Autónoma	Nº de hospitales participantes	Población de referencia de los hospitales	Nº de LF en segunda línea en un año	Nº de LF susceptibles de tratamiento con YIT ^a
Andalucía	1	442.000	12	5
Asturias	1	400.000	9	3
Cantabria	1	300.000	11	11
Cataluña	6	3.265.000	119	99
Madrid	2	826.000	56	46
P. Vasco	2	328.000	39	37
C. Valenciana	1	356.000	11	10
TOTAL	14	5.917.000	257	211

LF = linfoma folicular; YIT = ⁹⁰Y-ibritumomab tiuxetan.

a Según la opinión de los clínicos consultados de los citados hospitales.

maron 1.916 casos prevalentes de LF al año en España (Tabla I). Por otra parte, de acuerdo con el Registro Español de Linfomas (RELINF) en el que participaron 81 hospitales, con una población de referencia de unos 14 millones de personas, durante un periodo de 12 meses (del 1 de enero al 31 de diciembre de 2003) se registraron 286 casos de LF^[15], que extrapolados al conjunto de la población española darían un total de 901 casos nuevos al año (Tabla I). Estas estimaciones se utilizaron como valores máximo y mínimo en el análisis del impacto presupuestario.

Resultados

Características de los hospitales participantes

El estudio retrospectivo se llevó a cabo en 14 hospitales, pertenecientes a 7 Comunidades Autónomas (Andalucía, Asturias, Cantabria, Cataluña, Madrid, País Vasco y Comunidad Valenciana) (Tabla II). La población de referencia que se estimó que es atendida en cada Comunidad Autónoma fue la siguiente: 442.000 en Andalucía, 400.000 en Asturias, 300.000 en Cantabria, 3.265.000 en Cataluña, 826.000 en Madrid, 328.000 en el País Vasco y 356.000 en la Comunidad Valenciana (Tabla II). Estos hospitales trataron en segunda línea a 257 pacientes con LF, en el transcurso de un año.

Tratamientos en segunda línea del LF

Como se observa en la Tabla III, hubo una gran variabilidad en los esquemas de tratamiento. Los esquemas sin TAMO más habituales fueron: la quimioterapia (sin especificar) más rituximab (5-54% de los pacientes, en 7 hospitales); R-CHOP (ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina, prednisona, rituximab) (2-60% de los pacientes, en 4 hospitales); y R-CVP (ciclofosfamida, vincristina, prednisona, rituximab) (9-34% de los pacientes, en 4 hospitales).

Respecto a los esquemas más frecuentemente administrados junto con TAMO, fueron los siguientes: la quimioterapia (sin identificar) más rituximab (7-64% de los pacientes, en 7 hospitales); R-CHOP (8-33% en 6 hospitales); y R-ESHAP (etopósido, metilprednisolona, cisplatino, citarabina, rituximab) (6-67% en 6 hospitales) (Tabla III). La opción de no administrar ningún tratamiento se eligió en 4 hospitales, en el 9-21% de los pacientes.

Impacto sobre el presupuesto del SNS del tratamiento con YIT (con o sin TAMO)

El coste medio anual del tratamiento habitual de un paciente fue de 31.969 €, oscilando entre un mínimo de 16.304 € y un máximo de 45.351 € al año (Tabla IV). El coste más bajo se produjo en un hospital en el cual el 21% de los pacientes con LF (N = 3) no recibió un tratamiento de segunda línea. El coste máximo se produjo en un hospital en el cual el 100% de los pacientes fue sometido a TAMO.

Tabla III. Tratamientos en segunda línea del linfoma folicular en recaída o refractario a rituximab en 14 hospitales españoles

Esquemas de tratamiento	Nº de hospitales	% de pacientes tratados
Esquemas SIN TAMO		
Ciclofosfamida	1	8%
Clorambucilo	1	3%
Clorambucilo + prednisona	1	17%
FC (fludarabina + ciclofosfamida)	1	8%
FMD (fludarabina + mitoxantrona + dexametasona)	1	20%
MINE (mesna + ifosfamida + mitoxantrona + etopósido)	1	7%
MINE + rituximab	1	25%
Quimioterapia (sin especificar)	4	9%
		11%
		12%
		23%
Quimioterapia (sin especificar) + rituximab	7	5%
		17%
		24%
		40%
		41%
		50%
		54%
R-CHOP	4	2%
(ciclofosfamida + doxorrubicina + vincristina + prednisona + rituximab)		6%
		9%
		60%
R-CVP (ciclofosfamida + vincristina + prednisona + rituximab)	4	9%
		10%
		11%
		34%
R-F (fludarabina + rituximab)	1	33%
R-FC (fludarabina + ciclofosfamida + rituximab)	2	12%
		40%
R-FMC (fludarabina + mitoxantrona + ciclofosfamida + rituximab)	1	33%
R-FMD (fludarabina + mitoxantrona + dexametasona + rituximab)	1	27%
Esquemas CON TAMO		
FMD + TAMO	1	56%
Quimioterapia (sin especificar) + TAMO	5	6%
		8%
		24%
		36%
		72%
Quimioterapia (sin especificar) + rituximab + TAMO	7	7%
		8%
		9%
		9%
		12%
		33%
		64%

Tabla III. (continuación) Tratamientos en segunda línea del linfoma folicular en recaída o refractario a rituximab en 14 hospitales españoles

Esquemas de tratamiento	Nº de hospitales	% de pacientes tratados
R-CHOP + TAMO	6	8%
		11%
		13%
		17%
		19%
R-ESHAP + TAMO (etopósido + metilprednisolona + cisplatino + citarabina + rituximab)	6	33%
		6%
		7%
		17%
		45%
R-FMC + TAMO	1	64%
		67%
		13%
R-FMD + TAMO	2	4%
		8%
NO TRATAMIENTO		
No tratamiento	4	9%
		12%
		20%
		21%

TAMO = trasplante autólogo de médula ósea.

El coste anual del tratamiento hipotético del 82% de esos pacientes (211) susceptibles de recibir el esquema de YIT, según los expertos, hubiera sido de 16.920 €, con un ahorro promedio por paciente de 15.049 € (entre 3.717 € y 18.251 €, para los costes extremos de los hospitales antes indicados).

El gasto total anual en los 14 hospitales fue de 7.914.712 €. El tratamiento con YIT hubiera producido un gasto de 4.200.983 €, con un ahorro para dichos hospitales de 3.713.729 €. Considerando que el número total estimado de pacientes con LF que se tratan en segunda línea cada año en España oscila entre 901 y 1.916, el ahorro para el conjunto del SNS oscilaría, aproximadamente, entre 16 y 24 millones de euros anuales.

Impacto sobre el presupuesto del SNS del tratamiento con YIT (excluyendo el TAMO)

Excluyendo los gastos por TAMO del análisis, el ahorro anual para los 14 hospitales encuestados se

estimó en unos 389.000 €, y extrapolado al conjunto del SNS se estima que se produciría un ahorro de unos 2,5 a 3,8 millones de euros al año (Tabla IV).

Discusión

La incorporación del tratamiento con radioinmunoterapia con ibritumomab tiuxetan marcado con itrio-90, podría dar lugar a un ahorro para el conjunto del SNS que oscilaría, aproximadamente, entre 2,5 y 24 millones de euros anuales, excluyendo o incluyendo del análisis, respectivamente, los gastos por TAMO. Estos ahorros se producirían sustituyendo el 82% de los tratamientos actuales.

El tratamiento habitual fue más barato que el esquema de YIT sólo en el caso de que se ignorasen los costes del TAMO y se aplicaran los costes mínimos de los tratamientos (Tabla IV). En todos los demás casos, el esquema de YIT produciría ahorros para el SNS.

Es de destacar la gran variabilidad de los esquemas utilizados en los hospitales consultados y, por

Tabla IV. Resultados del análisis del impacto presupuestario para el SNS del tratamiento con ⁹⁰Y- ibritumomab tiuxetan (YIT) del linfoma folicular en recaída o refractario a rituximab (euros, €, de 2005)

Ítem	Tratamientos actuales	Tratamiento con YIT	Diferencia
Incluyendo el coste del TAMO^c			
Coste anual por paciente tratado			
Medio	31.969 €	16.920 €	15.049 €
Mínimo ^a	16.304 €	12.587 €	3.717 €
Máximo ^a	45.351 €	27.100 €	18.251 €
Gasto total anual en los 14 hospitales	7.914.712 €	4.200.983 €	3.713.729 €
Impacto sobre el presupuesto del SNS ^b			
Mínimo	28.807.575 €	12.517.871 €	16.289.704 €
Máximo	50.286.290 €	26.614.851 €	23.671.439 €
Excluyendo el coste del TAMO^c			
Coste anual por paciente tratado			
Medio	16.622 €	14.996 €	1.626 €
Mínimo ^a	4.090 €	9.186 €	-5.096 €
Máximo ^a	22.393 €	21.222 €	1.171 €
Gasto total anual en los 14 hospitales	4.252.772 €	3.863.749 €	389.024 €
Impacto sobre el presupuesto del SNS ^b			
Mínimo	26.145.764 €	23.588.643 €	2.557.121 €
Máximo	14.978.159 €	11.094.542 €	3.883.617 €

LF = linfoma folicular; SNS = Sistema Nacional de Salud; TAMO = trasplante autólogo de médula ósea; YIT = ⁹⁰Y- ibritumomab tiuxetan.

a De acuerdo con los costes mínimos y máximos observados en los hospitales participantes.

b Costes netos, según la población estimada de LF.

c Incluyendo o excluyendo el coste del TAMO del coste del tratamiento en segunda línea del LF en recaída o refractario a la quimioterapia.

tanto, la enorme variabilidad de los costes por paciente de los tratamientos habitualmente utilizados (entre 9.000 y 45.000 €) (Tabla IV).

Otro aspecto que debería considerarse es el gran impacto económico del TAMO, motivo por el cual es de gran importancia seguir las recomendaciones internacionales al respecto, principalmente en cuanto a las limitaciones impuestas por la edad^[16].

En la valoración de estos resultados, debe considerarse que son fruto de un modelo de impacto presupuestario que, no obstante, está basado en datos reales del tratamiento en 14 hospitales españoles, pertenecientes a 7 Comunidades Autónomas. Por este motivo, sus resultados pueden considerarse de aplicación a la práctica clínica.

En el actual contexto de contención del gasto del SNS, parece evidente que la posibilidad de obtener ahorros anuales de hasta 24 millones de euros debería tenerse en consideración.

Bibliografía

- Moreno Nogueira JA, Gómez Codina J, Lobo Samper F, Piris-Pinilla MA, López López JJ. Linfomas. Madrid: Nova Sidonia Oncología, 1999
- Winter JN, Gascoyne RD, Van Besien K. Low-grade lymphoma. *Hematology* 2004; 203-20
- Gómez Codina J. Linfomas B y T. *Biología, clínica y tratamiento*. Madrid: Nova Sidonia, 2002
- García-Conde J, Tormo M. Linfomas no-Hodgkin de bajo grado. *Nuevas orientaciones biológicas y controversias terapéuticas*. *Rev Cáncer (Madrid)* 1994; 8: 12-21
- Johnson PWM, Rohatiner AZS, Whelan JS, Price CGA, Love S, Lim J, et al. Patterns of survival in patients with recurrent follicular lymphoma: a 20-year study from a single center. *J Clin Oncol* 1995; 13: 140-7
- Wood LA, Coupland RW, North SA, Palmer MC. Outcome of advanced stage low grade follicular lymphomas in a population-based retrospective cohort. *Cancer* 1999; 85: 1361-8
- Linfoma no Hodgkin indolente y recurrente en adultos. National Cancer Institute. Disponible en URL: <http://www.cancer.gov/espanol/pdq/tratamiento/no-hodgkin-adultos/HealthProfessional/page11> (consulta: junio de 2006)
- Guidance on the use of rituximab for recurrent or refractory stage III or IV follicular non-Hodgkin's lymphoma. *Technology Appraisal Guidance N° 37*. London: National Institute for Clinical Excellence, 2002

9. Resumen de las características del producto: Zevalin 1,6 mg/mL, equipo reactivo para la preparación de un radiofármaco para perfusión (ibritumomab tiuxetan). Roche Registration Ltd, 2003
10. Gisbert R, Brosa M. Base de datos de costes sanitarios. Versión 2.2. Barcelona: Soikos, 2005
11. Van Agthoven M, Kramer MHH, Sonneveld P, Van der Hem KG, Huijgens PC, Wijermans PW, et al. Cost analysis of common treatment options for indolent follicular non-Hodgkin's lymphoma. *Haematologica* 2005; 90: 1422-32
12. Conde E, Flores E, García-Conde J, Moreno JA, Rubio-Terrés C. Análisis de minimización de costes de rituximab, CHOP y fludarabina en el tratamiento del linfoma folicular en recaída o refractario a la quimioterapia. *Rev Esp Farmacoeconomía* 2000; 4: 25-37
13. Resumen de las características del producto: MabThera 100 mg (rituximab). Roche Registration Ltd, 2003
14. Base de datos de medicamentos. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Disponible en URL: <http://www.portalfarma.com/home.nsf> (consulta: junio de 2006)
15. Gabriel R, Arranz R, Damiano S, Acevedo A, Aguado B, Fernández JM. Registro Español de Linfomas. Madrid: Drug Farma/Fundación Leucemia y Linfoma, 2005
16. Ljungman P, Urbano-Ispizua A, Cavazzana-Calvo M, Demirer T, Dini G, Einsele H, et al for the European Group for Blood and Marrow Transplantation. Allogenic and autologous transplantation for haematological diseases, solid tumours and immune disorders: definitions and current practice in Europe. *Bone Marrow Transplant* 2006; 37: 439-49

Correspondencia: *Carlos Rubio-Terrés*, Health Value, Virgen de Aránzazu, 21, 28034 Madrid.
Teléfonos: 91 729 35 03/609 85 04 38.
Correo electrónico: crubioterres@healthvalue.org